



Rx PRILIGY
(Dapoxetine hydrochlorid)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim PRILIGY 30 mg có chứa 30 mg dapoxetine (ở dạng muối hydrochlorid).

Mỗi viên nén bao phim PRILIGY 60 mg có chứa 60 mg dapoxetine (ở dạng muối hydrochlorid).

Có công thức hóa học là (+)-(S)-N, N-dimethyl-(α)-[2-(1-naphthalenyloxy) ethyl]-benzenemethanamin hydrochlorid.

Tá dược: xem mục Danh mục tá dược.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim PRILIGY có hình tròn, mặt lồi.

Viên 30 mg: màu xám nhạt một mặt có khắc số “30” trong một hình tam giác

Viên 60 mg: màu xám một mặt có khắc số “60” trong một hình tam giác

ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Chỉ định điều trị

PRILIGY được chỉ định trong những trường hợp xuất tinh sớm ở nam giới độ tuổi từ 18-64 có các triệu chứng sau:

- Xuất tinh dai dẳng và tái phát khi có sự kích thích về tình dục ở mức độ tối thiểu, trước trong hoặc ngay sau khi thâm nhập, trước khi bệnh nhân có chủ định và
- Cảm giác lo lắng hoặc cảm giác khó chịu như là hậu quả của xuất tinh sớm
- Khó kiểm soát hiện tượng xuất tinh.

Liều dùng và cách dùng

Thuốc được dùng theo đường uống. Nuốt cả viên thuốc với nhiều nước, (một ly đầy). Người bệnh nên thận trọng để tránh tình trạng chấn thương do ngất hoặc một số các triệu chứng báo trước như hắt hơi, đau đầu nhẹ (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và tác động của thuốc khi vận hành máy móc và lái tàu xe).

Nam giới từ 18-64 tuổi

Liều khởi đầu là 30mg trong tất cả mọi trường hợp, uống trước khi quan hệ từ 1-3 giờ, nếu liều 30mg không hiệu quả và tác dụng phụ có thể chấp nhận được có thể tăng liều lên tới liều tối đa là 60mg.

Liều tối đa khi sử dụng thường xuyên là một lần trong 24 giờ.

Priligy có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc không.

Với bác sĩ khi kê đơn PRILIGY cần lượng giá được những nguy cơ với những hiệu quả mang lại cho người bệnh sau 4 tuần đầu tiên sử dụng hoặc sau 6 liều Priligy để đánh giá sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ để xác định xem có thể tiếp tục điều trị PRILIGY nữa hay không.

Người già trên 65 tuổi

Chưa xác định được liều an toàn và hiệu quả ở người trên 65 vì các dữ liệu nghiên cứu trên nhóm người này chưa đầy đủ.

Trẻ em và thiếu niên

Không dùng thuốc cho người dưới 18 tuổi.

Trên người bệnh suy giảm chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều trên những bệnh nhân suy chức năng thận ở mức độ nhẹ và vừa. Không dùng PRILIGY cho những bệnh nhân suy chức năng thận nặng (xem Tính chất dược lý).

Trên người bệnh suy chức năng gan

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ. Trên người bệnh kém chuyển hóa CYP2D6 và trên người bệnh sử dụng thuốc ức chế mạnh CYP2D6

Cần thận trọng ở bệnh nhân chuyển hóa kém CYP2D6 và ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế mạnh hệ CYP2D6 khi tăng liều lên tới 60mg (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt, Tương tác thuốc, và Đặc tính dược lý).

Trên những bệnh nhân đang được điều trị với các thuốc ức chế CYP3A4

Không dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt, Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác).

Chống chỉ định

- ◆ Không dùng PRILIGY đối với những trường hợp sau:
 - Quá mẫn với dapoxetine hydrochlorid hoặc bất kỳ thành phần tá dược khác nào của thuốc.
 - Bệnh lý tim mạch mạn tính như suy tim độ II-IV NYHA (Đánh giá mức độ theo hiệp hội Tim mạch Hoa kỳ NYHA), rối loạn dẫn truyền (block nhĩ thất cấp II – IV, hội chứng xoang) không được điều trị hoặc bệnh nhân đặt máy tạo nhịp, bệnh lý thiếu máu cơ tim rõ rệt, bệnh van tim mạn tính.
- ◆ Không dùng đồng thời PRILIGY với chất ức chế monoamid oxydase IMAO, hoặc trong vòng 14 ngày kể từ khi ngừng điều trị với IMAO. Tương tự IMAO không được dùng trong vòng 7 ngày sau khi ngừng sử dụng PRILIGY.
- ◆ Không dùng đồng thời với thioridazin hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng sử dụng thioridazin, tương tự thioridazin không được dùng trong vòng 7 ngày sau khi ngừng PRILIGY.
- ◆ Chống chỉ định dùng đồng thời PRILIGY với các chất ức chế tái hấp thu serotonin (xem ức chế tái hấp thu serotonin (SSRIs), serotonin-norepinephrin reuptake inhibitors (SNRIs), thuốc chống trầm cảm 3 vòng (tricyclic antidepressants TCAs)) hay thuốc/ thảo dược có tác dụng cường giao cảm [ví dụ L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, lithium, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)] hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng điều trị các thuốc trên, tương tự không dùng những thuốc này trong vòng 7 ngày từ khi ngừng sử dụng PRILIGY.
- ◆ Không dùng đồng thời PRILIGY với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, nefazodon, nelfinavir, atazanavir, v.v. (xem phần Tương tác thuốc).
- ◆ Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan vừa và nặng (xem phần Chống chỉ định và Đặc tính dược động học).
- ◆ Chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử bệnh hưng cảm, rối loạn lưỡng cực hoặc trầm cảm nặng; ngừng sử dụng nếu bệnh tâm thần tiến triển.

Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng

Cảnh báo chung

Chỉ sử dụng PRILIGY cho những bệnh nhân bị xuất tinh sớm (PE).

Tính an toàn của thuốc chưa được chứng minh đồng thời cũng chưa có dữ liệu về hiệu quả của thuốc đối với các trường hợp muộn xuất tinh.

Sử dụng đồng thời với các thuốc tăng khoái cảm khác

Không dùng phối hợp PRILIGY với các thuốc gây hưng phấn khác. Các thuốc gây hưng phấn có tác dụng cường giao cảm như Ketamin, methylenedioxymethamphetamin (MDMA) và lysergic acid diethylamid (LSD) có thể gây nên các phản ứng ngoại ý nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời với PRILIGY. Các phản ứng đó bao gồm, nhưng không giới hạn như nhịp nhanh, tăng thân nhiệt và hội chứng cường giao cảm. Sử dụng PRILIGY đồng thời với các thuốc gây hưng phấn có tác dụng an thần như các loại thuốc gây nghiện và nhóm Benzodiazepin có thể gây nên tình trạng ngủ gà và hoa mắt chóng mặt.

Rượu

Sử dụng đồng thời PRILIGY với rượu có thể làm tăng tác dụng của rượu liên quan đến khả năng nhận thức và cũng có thể làm tăng các tác dụng ngoại ý như ngất, do đó có thể gây chấn thương, chính vì vậy người bệnh không nên uống rượu trong khi sử dụng PRILIGY.

Ngất

Tần số xuất hiện của ngất, biểu hiện bởi dấu hiệu mất ý thức cho thấy có sự khác biệt trong các nghiên cứu lâm sàng, tùy thuộc vào số ca tham gia nghiên cứu, từ 0,06% (30 mg) đến 0,23% (60 mg) đối với các trường hợp tham gia nghiên cứu có giả dược có kiểm soát giai đoạn 3 cho đến 0,64% (đối với tất cả các liều) trong nghiên cứu giai đoạn 1 trên người tình nguyện khỏe mạnh.

Các triệu chứng tiền triệu có thể có như buồn nôn, hoa mắt/ đau đầu nhẹ, toát mồ hôi, là những triệu chứng thường gặp được báo cáo trong số những bệnh nhân sử dụng PRILIGY so với nhóm dùng giả dược. Ở nhóm ở bệnh nhân dùng liều 30mg trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 3, tỉ lệ buồn nôn là 11%, hoa mắt: 5,8%, tăng tiết mồ hôi: 1,5%. Đối với nhóm sử dụng liều 60mg trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 3, triệu chứng nôn là 21,2%, đau đầu 11,7% và tăng tiết mồ hôi là 1,5%. Bên cạnh đó, sự xuất hiện của ngất và các dấu hiệu tiền triệu phụ thuộc vào liều dùng cho thấy tỷ lệ này cao hơn ở nhóm bệnh nhân dùng liều trên 60mg, cao hơn so với liều khuyến cáo tối đa mỗi ngày.

Các trường hợp ngất thường đặc trưng bởi sự mất ý thức ghi nhận được trong các nghiên cứu trên lâm sàng biểu hiện tình trạng co thắt huyết quản và phần lớn xảy ra trong ba giờ đầu khi dùng thuốc, sau khi dùng liều đầu tiên hoặc có liên quan với các thủ thuật trên lâm sàng (như lấy máu, đứng dậy đột ngột, do huyết áp). Các dấu hiệu tiền triệu như buồn nôn, chóng mặt, nhức đầu, trống ngực, mệt mỏi, lảo đảo và toát mồ hôi thường xảy ra trong vòng 3 giờ đầu sau khi uống thuốc và thường dẫn đến choáng ngất. Bệnh nhân cần biết rằng tình trạng choáng ngất có thể xảy ra bất kỳ khi nào có hoặc không có triệu chứng báo trước trong thời gian điều trị PRILIGY. Thầy thuốc cần giải thích cho bệnh nhân biết về tầm quan trọng của việc duy trì cân bằng nước và cách nhận biết các dấu hiệu tiền triệu để làm giảm nguy cơ ngã gây chấn thương trầm trọng do mất ý thức. Khi xuất hiện các dấu hiệu tiền triệu, ngay lập tức nằm đầu thấp hoặc ngồi cúi đầu giữa 2 đầu gối cho đến khi các triệu chứng mất đi và nên thận trọng để tránh xảy ra chấn thương như khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì có thể xảy ra choáng ngất hoặc các phản ứng trên hệ thần kinh trung ương.

Uống rượu trong thời gian sử dụng PRILIGY có thể làm tăng các phản ứng bất lợi trên hệ thần kinh và tim mạch như hiện tượng choáng ngất do đó có thể làm tăng nguy cơ gây tai nạn; vì vậy, bệnh nhân không nên uống rượu trong khi sử dụng PRILIGY.

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ bệnh lý về tim mạch

Các đối tượng có các bệnh lý về tim mạch đã bị loại trừ khỏi các nghiên cứu giai đoạn 3. Nguy cơ xảy ra các tác dụng ngoại ý trên hệ tim mạch từ hiện tượng choáng ngất (ngất do nguyên nhân tim mạch hay do các nguyên nhân khác) tăng lên ở những bệnh nhân có bệnh lý tim mạch tiềm tàng (ví dụ bệnh lý gây cản trở dòng chảy, bệnh van tim, bệnh hẹp động mạch cảnh, bệnh động mạch vành). Hiện chưa có dữ liệu đầy đủ xác định xem liệu tình trạng tăng nguy cơ gặp những tác dụng ngoại ý này có xảy ra với các trường hợp có các bệnh tiềm tàng hay không.

Hạ huyết áp khi đứng

Hạ huyết áp khi đứng đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Thầy thuốc cần cho bệnh nhân biết nếu xuất hiện các dấu hiệu tiền triệu như đau đầu nhẹ khi đứng dậy, ngay lập tức nên nằm xuống hoặc ngồi cúi đầu giữa hai đầu gối đến khi các dấu hiệu qua đi. Không nên đứng dậy đột ngột mà nên dậy từ từ sau khi nằm hoặc ngồi trong một thời gian dài. Cần thận trọng khi sử dụng PRILIGY đồng thời cho những bệnh nhân dùng thuốc giãn mạch (nhóm đối kháng alpha adrenergic, nitrat, ức chế PDE5) bởi nó có thể làm giảm sức chịu đựng khi đứng (xem thêm Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Với các thuốc CYP3A4 ở mức độ trung bình

Cần thận trọng và không dùng liều vượt quá 30mg khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 ở mức độ trung bình như Erythromycin, Clarithromycin, Fluconazol, Amprenavir, Fosamprenavir, Aprepitant, Verapamil và Diltiazem. (xem Phần 4,2 liều dùng và cách dùng, và 4,5 tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Với các thuốc ức chế CYP2D6 mạnh

Cần thận trọng khi tăng liều lên tới 60mg khi dùng đồng thời với chất ức chế mạnh CYP2D6 hoặc khi tăng liều lên tới 60mg ở những bệnh nhân khó chuyển hóa CYP2D6 vì điều này có thể làm tăng thêm mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi của thuốc (xem thêm phần Liều và cách dùng, Tương tác thuốc, Đặc tính dược lý).

Tư sát/có ý nghĩ tự sát

Các thuốc chống trầm cảm bao gồm cả các thuốc chọn lọc ức chế tái hấp thu Serotonin (SSRI: Selective Serotonin Reuptake inhibitor), sẽ làm tăng nguy cơ khiến bệnh nhân có khuynh hướng tự tử và tự tử trong một số nghiên cứu ngắn hạn về những rối loạn trầm cảm cơ bản và rối loạn tâm thần ở trẻ em và thanh niên. Các nghiên cứu ngắn hạn này không cho thấy có sự tăng lên nguy cơ tự sát do các thuốc chống trầm cảm so với giả dược ở người lớn trên 24 tuổi. Trong những nghiên cứu đối với PRILIGY trong điều trị tình trạng xuất tinh sớm, chưa có bằng chứng rõ ràng về mối liên quan giữa thuốc với tình trạng tự sát.

Tình trạng hưng phấn quá mức (điên cuồng)

Không được sử dụng PRILIGY cho những bệnh nhân có tiền sử rối loạn cảm xúc như hưng phấn/hưng trầm cảm hoặc rối loạn lưỡng cực và nên ngừng thuốc ngay nếu xuất hiện bất kỳ triệu chứng của các rối loạn này.

Đông kinh

Do các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu Serotonin SSRI có khả năng làm giảm ngưỡng gây co giật, do vậy nên ngừng sử dụng PRILIGY khi bệnh nhân xuất hiện triệu chứng co giật và không chỉ định PRILIGY cho những bệnh nhân có tiền sử động kinh không ổn định. Đối với những bệnh nhân động kinh được kiểm soát cần được theo dõi chặt chẽ.

Dùng thuốc ở trẻ em và thiếu niên dưới 18

Không dùng PRILIGY cho các đối tượng dưới 18 tuổi.

Trầm cảm có rối loạn tâm thần

Bệnh nhân có các biểu hiện trầm cảm cần được kiểm tra kỹ lưỡng trước khi điều trị PRILIGY để loại trừ tình trạng rối loạn trầm cảm không được chẩn đoán. Không sử dụng đồng thời PRILIGY với các thuốc chống trầm cảm, bao gồm cả SSRIs và SNRIs (xem phần Chống chỉ định). Không cần thiết phải ngừng sử dụng các thuốc đang điều trị triệu chứng trầm cảm hoặc tình trạng lo âu, bởi rối loạn sử dụng PRILIGY ở những bệnh nhân xuất tinh sớm. Không sử dụng PRILIGY cho các trường hợp rối loạn tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt hoặc các trường hợp rối loạn tâm thần có kèm theo trầm cảm bởi không thể loại trừ khả năng các dấu hiệu trầm cảm sẽ trở nên xấu đi. Điều này có thể là hậu quả của các dấu hiệu rối loạn tâm thần tiềm tàng hoặc có thể do tác dụng của thuốc. Cần khuyến khích bệnh nhân thông báo cho bác sĩ biết bất kỳ khi nào có suy nghĩ hoặc cảm giác lo lắng, buồn bã hoặc bất kỳ các triệu chứng trầm cảm nào xuất hiện trong quá trình điều trị, khi đó nên ngừng sử dụng PRILIGY.

Xuất huyết

Đã có một số báo cáo về hiện tượng chảy máu bất thường khi điều trị SSRIs. Cần thận trọng khi sử dụng PRILIGY, đặc biệt là khi sử dụng đồng thời với các thuốc có tác động lên chức năng của tiểu cầu (ví dụ như các thuốc điều trị rối loạn tâm thần không điển hình và phenothiazines, acetylsalicylic acid, thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), các chế phẩm chống kết tụ tiểu cầu) hoặc các thuốc chống đông máu (warfarin), cũng như đối với những bệnh nhân có tiền sử ứ máu hoặc rối loạn đông máu (Xem phần Tương tác với các thuốc khác, các dạng tương tác khác).

Suy chức năng thận

Không sử dụng PRILIGY cho những bệnh nhân suy chức năng thận nặng và nên thận trọng đối với những bệnh nhân suy chức năng thận ở mức độ vừa và nhẹ (xem phần Liều dùng và cách dùng & Đặc tính dược động học).

Phản ứng khi ngưng điều trị đột ngột

Đã có báo cáo cho thấy khi đột ngột ngưng sử dụng dài ngày SSRIs trong điều trị các triệu chứng rối loạn trầm cảm mãn tính sẽ gây nên các triệu chứng như: cảm giác khó chịu, dễ kích động, trống ngực, hồi hộp, chóng mặt, rối loạn cảm giác (ví dụ cảm giác kiến bò, điện giật), lo âu, bồn chồn, đau đầu, ngủ lịm, tâm trạng không ổn định, mất ngủ, hưng cảm nhẹ.

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi trên các bệnh nhân xuất tình sớm để đánh giá ảnh hưởng của việc ngưng thuốc sau 62 ngày điều trị với liều 60mg PRILIGY hàng ngày hoặc dùng khi cần thiết không cho thấy các bằng chứng của hội chứng ngưng thuốc đột ngột mà chỉ có một số ít trường hợp có triệu chứng của hiện tượng ngưng thuốc đột ngột như tăng nhẹ nguy cơ gây mất ngủ và chóng mặt ở những bệnh nhân ngừng thuốc và chuyển sang uống giả dược sau khi dùng PRILIGY hàng ngày. (Xem thêm phần Đặc tính dược lý: Các nghiên cứu lâm sàng.). Kết quả tương tự như vậy cũng được phát hiện trong một nghiên cứu mù đôi thứ 2 với 24 tuần điều trị với liều từ 30 đến 60mg mỗi ngày sau đó đánh giá tác động của hiện tượng ngưng thuốc đột ngột trong 1 tuần sau đó.

Các rối loạn về mắt

Cũng giống như các SSRI khác, việc sử dụng PRILIGY gây những ảnh hưởng trên mắt như là giãn đồng tử và đau nhức mắt. Thận trọng khi sử dụng PRILIGY ở những bệnh nhân bị tăng áp lực trong mắt hoặc có nguy cơ glaucoma góc đóng

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Khả năng tương tác với các thuốc ức chế monoamin oxidase

Đã có báo cáo về phản ứng ngoại ý trầm trọng, có thể gây tử vong, bao gồm tăng thân nhiệt, co cứng, rung giật cơ, các chức năng sống có thể thay đổi bất thường và thay đổi trạng thái tinh thần bao gồm hiện tượng trống ngực dữ dội có thể dẫn tới cơn mê sảng và hôn mê ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời SSRI với một chất ức chế monoamin oxidase (MAOI). Các phản ứng này cũng được ghi nhận ở những bệnh nhân bắt đầu sử dụng thuốc ức chế monoamin oxidase ngay sau khi ngưng sử dụng SSRI. Một số trường hợp có các biểu hiện của hội chứng mất ngủ tái diễn ác tính. Các dữ liệu nghiên cứu trên động vật về ảnh hưởng của việc sử dụng đồng thời SSRI với MAOI cho thấy rằng những thuốc này có thể có tác động hiệp lực làm tăng huyết áp và tác động lên hành vi cư xử. Do vậy, không nên sử dụng đồng thời PRILIGY với các thuốc ức chế monoamin oxidase, hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngưng sử dụng monoamin oxidase. Tương tự, không nên sử dụng thuốc ức chế monoamin oxidase trong vòng 7 ngày sau khi ngưng sử dụng PRILIGY. (xem phần Chống chỉ định).

Nguy cơ tương tác với các Thioridazin

Khi sử dụng đơn độc Thioridazin thường làm kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, có thể gây nên tình trạng loạn nhịp thất nghiêm trọng. Các thuốc giống như PRILIGY có tác dụng ức chế isoenzym CYP2D6 thường ức chế quá trình chuyển hóa của thioridazin và do đó làm tăng nồng độ của thioridazin, có thể làm gia tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT. PRILIGY không nên dùng đồng thời với các thioridazin hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngưng sử dụng thioridazin. Tương tự như vậy, không nên sử dụng thioridazin trong vòng 7 ngày sau khi ngưng sử dụng PRILIGY (Xem phần Chống chỉ định).

Các thuốc/ thảo dược có tác dụng cường giao cảm

Giống như các SSRI khác, sử dụng đồng thời với các thuốc/thảo dược có tác dụng cường giao cảm (bao gồm MAOIs, L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, SSRIs, SNRIs, lithium và St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) có thể làm tăng tác dụng cường giao cảm. Không nên sử dụng đồng thời PRILIGY với các SSRI khác, MAOIs hoặc các thuốc/ thảo dược có tác dụng cường giao cảm hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngưng sử dụng các loại thuốc đó. Tương tự như vậy, không sử

dùng các loại chế phẩm nêu trên trong vòng 7 ngày sau khi ngưng sử dụng PRILIGY (Xem mục Chống chỉ định).

Với các thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương

Việc Sử dụng Priligy kết hợp với các thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương chưa được nghiên cứu một cách hệ thống đối với bệnh nhân xuất tinh sớm. Chính vì điều này, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời PRILIGY với các thuốc có tác dụng trên hệ thần kinh trung ương.

Tác dụng phối hợp của Dapoxetine Hydrochlorid với các thuốc khác

Các nghiên cứu trong *In vitro* trên gan, thận và ruột của người cho thấy Dapoxetine được chuyển hóa chủ yếu bởi hệ CYP2D6, CYP3A4 và flavin monooxygenase 1 (FMO1). Do vậy, các thuốc ức chế hệ enzym này có thể làm giảm độ thanh thải của Dapoxetine.

Các chất ức chế CYP3A4

Ức chế mạnh CYP3A4

Dùng ketoconazol (200mg, ngày hai lần trong 7 ngày) sẽ làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết thanh C_{max} và diện tích đường cong dưới nồng độ AUC của dapoxetine (liều 60mg/ngày) tương ứng là 35% và 99 %. Xét đến sự đóng góp của Dapoxetine không gắn kết và desmethyldapoxetine, nồng độ đỉnh của thành phần có hoạt tính (tổng lượng dapoxetine không gắn kết và desmethyldapoxetine) có thể tăng lên tới 25% và diện tích đường cong dưới nồng độ của thành phần có hoạt tính có thể tăng lên gấp đôi nếu sử dụng đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4. Nồng độ đỉnh C_{max} và diện tích đường cong dưới nồng độ AUC của phần có hoạt tính có thể tăng đáng kể ở nhóm người suy giảm chức năng của hệ enzym CYP2D6, ví dụ như những người kém chuyển hóa CYP2D6 hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP2D6. Do vậy không sử dụng đồng thời PRILIGY với các thuốc có khả năng ức chế CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telithromycin, nefazodon, nelfinavir và atazanavir.

Những thuốc ức chế CYP3A4 ở mức độ trung bình

Điều trị kết hợp PRILIGY với các chất ức chế CYP3A4 như erythromycin, clarithromycin, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil và diltiazem sẽ làm tăng đáng kể sự hấp thu với Dapoxetine và Desmethyldapoxetine đặc biệt ở những bệnh nhân kém chuyển hoá CYP2D6. Vì vậy nên thận trọng khi sử dụng kết hợp PRILIGY với các thuốc nói trên và chỉ nên dùng liều tối đa là 30mg.

Chất ức chế CYP2D6

Nồng độ tối đa C_{max} và diện tích đường cong dưới nồng độ AUC_{inf} của dapoxetine (khi dùng liều đơn 60 mg) sẽ tăng lên tương ứng là 50% và 88%, khi có mặt của fluoxetine (dùng liều 60 mg/ngày trong 7 ngày). Khi xem xét nồng độ của Dapoxetine không gắn kết và Desmethyldapoxetine, nồng độ tối đa C_{max} của phần thuốc có hoạt tính có thể tăng xấp xỉ 50% và diện tích đường cong dưới nồng độ AUC của phần có hoạt tính có thể tăng lên gấp đôi nếu sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP2D6. Sự tăng lên của cả nồng độ tối đa trong huyết thanh và của diện tích đường cong dưới nồng độ AUC của phần có hoạt tính cũng tương tự như ở những người kém chuyển hóa với CYP2D6 và có thể làm tăng nguy cơ gây nên các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng phụ thuộc liều. Do vậy, cần thận trọng nếu tăng liều lên tới 60mg Dapoxetine đối với những người có tiền sử kém chuyển hóa CYP2D6 (Xem phần liều lượng và cách sử dụng và những lưu ý thận trọng trong quá trình sử dụng).

Chất ức chế PDE5

Dược động học của Dapoxetine (60mg) khi sử dụng đồng thời với tadalafil (20mg) và sildenafil (100mg) đã được đánh giá trong một nghiên cứu chéo liều đơn. Tadalafil không làm ảnh hưởng đến dược động học của dapoxetine. Sildenafil làm thay đổi nhẹ dược động học của dapoxetine (làm tăng 22% diện tích đường cong dưới nồng độ AUC_{inf} và 4% nồng độ tối đa C_{max}), điều này không làm thay đổi đáng kể các tác dụng trên lâm sàng. Tuy nhiên nên thận trọng khi kê đơn PRILIGY cho những bệnh nhân có sử dụng thuốc ức chế PDE5 vì nó có thể làm hạ huyết áp khi đứng.

Ảnh hưởng của dapoxetine hydrochlorid lên các thuốc sử dụng đồng thời

Tamsulosin

Sử dụng đồng thời một liều đơn hay nhiều liều liên tiếp 30 mg hoặc 60 mg PRILIGY trên những bệnh nhân sử dụng Tamsulosin hàng ngày không làm thay đổi dược động học của Tamsulosin. Sự kết hợp của PRILIGY với tamsulosin không làm thay đổi các thông số về huyết động khi đứng và không có sự khác biệt khi sử dụng đơn độc Tamsulosin hay kết hợp với PRILIGY với liều 30mg hoặc 60mg; tuy nhiên nên thận trọng khi sử dụng PRILIGY cho những bệnh nhân sử dụng các chất ức chế thụ thể alpha andrenergic vì nó có thể làm giảm huyết áp khi đứng.

Với các thuốc chuyển hóa thông qua CYP2D6

Sử dụng nhiều liều PRILIGY (60 mg/ngày trong 6 ngày) cùng với liều đơn 50mg desipramin sẽ làm tăng nồng độ tối đa bình quân C_{max} và diện tích đường cong dưới nồng độ AUC của desipramin tương ứng là 11% và 19%, so với khi dùng desipramin đơn độc. Tương tự, Dapoxetine có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chuyển hóa thông qua hệ CYP2D6. Những ảnh hưởng trên lâm sàng dường như là rất ít.

Các thuốc chuyển hóa nhờ CYP3A

Sử dụng nhiều liều PRILIGY (60 mg/ngày trong 6 ngày) sẽ làm giảm diện tích đường cong dưới nồng độ của midazolam (liều đơn 8 mg) xấp xỉ 20% (trong khoảng -60 đến +18%). Hiệu quả lâm sàng không có thay đổi rõ rệt ở phần lớn các bệnh nhân. Hoạt tính của CYP3A4 tăng lên có thể ảnh hưởng trên lâm sàng ở một số trường hợp lẻ tẻ sử dụng đồng thời với các thuốc chủ yếu chuyển hóa bởi CYP3A trong một số phác đồ điều trị hiếm gặp.

Các thuốc chuyển hóa thông qua CYP2C19

Sử dụng kéo dài PRILIGY (60 mg/ngày trong 6 ngày) không làm ảnh hưởng đến dược động học của Omeprazol khi sử dụng liều đơn 40mg. Dapoxetine dường như không có ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc khác chuyển hóa qua CYP2C19.

Các thuốc chuyển hóa thông qua CYP2C9

Sử dụng dài ngày PRILIGY (60 mg/ngày trong 6 ngày) không làm ảnh hưởng đến dược động học hoặc dược lực học của Glyburid khi dùng liều đơn 5 mg. Dapoxetine dường như không làm ảnh hưởng đến tác dụng dược lý của các thuốc chuyển hóa thông qua CYP2C9.

Thuốc ức chế PDE5

Dược động học của Dapoxetine (60mg) khi sử dụng đồng thời với tadalafil (20mg) và sildenafil (100mg) đã được đánh giá trong một nghiên cứu liều đơn là không thay đổi.

Warfarin

Chưa có những dữ liệu đánh giá ảnh hưởng khi sử dụng kéo dài warfarin với PRILIGY; do vậy cần thận trọng khi sử dụng PRILIGY cho những bệnh nhân dùng warfarin dài ngày (xem phần Thận trọng và lưu ý khi sử dụng: xuất huyết). Trong một nghiên cứu về dược động học, dapoxetine (liều 60mg/ngày trong 6 ngày) không gây ảnh hưởng đến dược động học hay dược lực học của warfarin khi dùng liều đơn 25mg.

Ethanol

Sử dụng Ethanol đơn liều 0,5g/kg thể trọng (tương đương khoảng 2 cốc) khi đang dùng PRILIGY (liều đơn 60mg) không làm ảnh hưởng đến dược động học của Dapoxetine hay dược động học của Ethanol; tuy nhiên, sử dụng đồng thời PRILIGY với Ethanol sẽ làm tăng triệu chứng ngủ gà và làm giảm rõ rệt sự tỉnh táo. Đánh giá dược lực học của tình trạng giảm sút nhận thức (đánh giá mức độ cảnh giác và các dấu hiệu thay thế) không cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa nhóm dùng giả dược so với nhóm dùng đơn thuần PRILIGY hay Ethanol tuy nhiên cho thấy ảnh hưởng rõ rệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm dùng phối hợp PRILIGY với Ethanol và nhóm dùng Ethanol đơn độc. Sử dụng đồng thời PRILIGY với Ethanol làm tăng nguy cơ hoặc làm nặng thêm các tác dụng ngoại ý như: chóng mặt, đau đầu, phản ứng chậm hoặc thay đổi óc phán đoán. Sự kết hợp giữa PRILIGY với rượu có thể làm tăng các tác dụng ngoại ý trên hệ thần kinh và tim mạch như choáng ngất, do đó làm tăng nguy cơ gây chấn thương do tai nạn, nên khuyên bệnh nhân không uống rượu trong thời gian sử dụng

PRILIGY (Xem mục những lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc).

Có thai và cho con bú

Không sử dụng PRILIGY cho phụ nữ.

4.6.1. Sử dụng trong thời kỳ mang thai

Không có những bằng chứng về khả năng sinh quái thai, hay gây nhiễm độc thai trên chuột và thỏ khi sử dụng tới liều tương ứng là 100mg/kg cân nặng (ở chuột) và 75mg/kg (ở thỏ).

Cũng không có những bằng chứng cho thấy sử dụng dapoxetine có ảnh hưởng lên đối tác đang trong thời kỳ thai nghén bởi vì các dữ liệu từ các nghiên cứu trên lâm sàng còn hạn chế. Không có những nghiên cứu có kiểm soát của Dapoxetine ở phụ nữ có thai.

4.6.2. Sử dụng trong thời kỳ cho con bú

Người ta không biết liệu Dapoxetine và chất chuyển hóa của nó có được bài xuất vào trong sữa mẹ hay không.

Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Triệu chứng chóng mặt, mất khả năng tập trung, choáng ngất, mắt nhìn mờ, tình trạng ngủ gà đã được báo cáo ở một số trường hợp sử dụng Dapoxetine trong các nghiên cứu trên lâm sàng. Do đó, cần khuyến cáo người bệnh tránh xa các tình huống có thể xảy ra tai nạn, kể cả việc lái xe hoặc vận hành máy móc.

Sử dụng đồng thời alcohol với PRILIGY có thể làm tăng những tác động về nhận thức liên quan tới rượu và có thể làm trầm trọng hơn các tác dụng ngoại ý trên hệ thần kinh và tim mạch như choáng ngất, dẫn đến tăng nguy cơ gây chấn thương do tai nạn, do vậy, nên khuyên bệnh nhân không sử dụng alcohol trong thời gian điều trị PRILIGY.

Các tác dụng ngoại ý

4.8.1 Từ các dữ liệu trên lâm sàng

Độ an toàn của PRILIGY đã được đánh giá trên 6081 trường hợp xuất tinh sớm tham gia trong 5 nghiên cứu mù đôi, nghiên cứu giả dược có kiểm soát. Trong tổng số các trường hợp được đánh giá có 4222 trường hợp sử dụng PRILIGY: 1615 sử dụng PRILIGY 30mg khi cần và 2607 sử dụng PRILIGY với liều 60mg khi cần hoặc sử dụng một lần mỗi ngày.

Tình trạng choáng ngất như mất ý thức đã được báo cáo trong các thử nghiệm trên lâm sàng và được coi như có liên quan đến thuốc sử dụng. Các trường hợp chủ yếu xảy ra trong vòng 3 giờ sau khi sử dụng, ngay khi dùng liều đầu tiên hoặc có liên quan đến các thủ thuật khác trên lâm sàng (như lấy máu và các hoạt động ở tư thế đứng và đo huyết áp). Các triệu chứng tiền triệu thường xuất hiện trước tình trạng choáng ngất (Xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Hiện tượng giảm huyết áp khi đứng cũng đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng (Xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng.)

Các tác dụng ngoại ý thường gặp ($\geq 5\%$) được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng là đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, tiêu chảy, khó ngủ và mệt mỏi. Phần lớn các tác dụng ngoại ý dẫn đến việc ngưng sử dụng thuốc thường là buồn nôn (2,2% tổng số trường hợp sử dụng PRILIGY) và chóng mặt (1,2% tổng số trường hợp điều trị PRILIGY).

Các trường hợp tác dụng ngoại ý gặp ở $\geq 1\%$ số người bệnh sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng được mô tả trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 1: Các tác dụng ngoại ý được báo cáo $\geq 1\%$ số trường hợp sử dụng PRILIGY trong 5 nghiên cứu mù đôi, giả dược có kiểm soát của PRILIGY

Hệ cơ quan/bộ phận Tác dụng ngoại ý	GIẢ DUỢC (n=1857) %	PRILIGY30 mg khi cần (n=1616 ¹) %	PRILIGY60 mg khi cần (n=2106 ¹) %	PRILIGY 60 mg một lần mỗi ngày ² (n=502) %
Khi nghiên cứu				
Tăng huyết áp ³	0,2	0,4	1,1	2,2
Rối loạn hệ thần kinh				
Chóng mặt ⁴	2,2	5,8	11,0	14,9
Đau đầu	4,8	5,6	8,8	11,2
Ngủ gà ⁵	0,6	3,1	4,8	4,0
Sợ hãi, rùng mình	0,2	0,5	0,9	1,6
Mất tập trung	0,5	0,4	0,8	2,6
Cảm giác kiến bò	0,3	0,4	0,8	1,2
Các rối loạn về mắt				
Giảm thị lực ⁶	0,4	0,2	0,6	2,0
Rối loạn ở tai và thính giác				
Ù tai	0,4	0,2	0,5	1,2
Rối loạn ở hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất				
Xung huyết các xoang	0,3	0,7	1,0	1,6
Ngáp	0	0,4	0,9	1,2
Rối loạn hệ tiêu hóa				
Buồn nôn	2,2	11,0	22,2	17,1
Tiêu chảy ⁷	1,7	3,5	6,9	9,4
Đau bụng ⁸	1,2	2,2	2,6	4,4
Khô miệng	0,7	1,2	2,6	3,4
Nôn	0,4	1,0	2,3	1,8
Khó tiêu	0,4	0,9	1,4	0,8
Đầy hơi	0,1	0,4	0,9	1,4
Táo bón	0,3	0,3	0,4	1,8
Chướng bụng	0,3	0,1	0,6	1,0
Rối loạn ngoài da và tổ chức dưới da				
Đỏ mề hôi	0,2	0,8	1,2	3,0
Rối loạn hệ mạch				

g

Giãn mạch ngoại vi ⁹	0,3	0,9	1,3	1,4
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc				
Mệt mỏi	1,2	2,0	4,1	9,2
Kích thích	0,8	0,1	1,1	3,6
Rối loạn hệ sinh sản và tiết sữa				
Rối loạn cương dương	1,6	2,3	2,6	1,2
Rối loạn tâm thần				
Mất ngủ ¹⁰	1,6	2,3	4,3	9,0
Lo lắng	0,5	1,1	2,0	2,2
Nóng nảy bồn chồn ¹¹	0,5	0,6	1,2	3,0
Giảm tình dục ¹²	0,4	0,6	0,9	1,4
Trầm cảm ¹³	0,6	0,4	0,9	1,2
Thờ ơ, lãnh đạm ¹⁴	0,1	0,4	0,2	1,0
Giấc mơ bất thường ¹⁵	0,3	0,2	0,4	2,0

¹ Một trường hợp ngẫu nhiên chưa bao giờ dùng thuốc

² Thời gian điều trị kéo dài xấp xỉ 70 ngày

³ Bao gồm cả tăng huyết áp khi nằm và tăng huyết áp khi đứng

⁴ Bao gồm cả hoa mắt chóng mặt khi thay đổi tư thế và khi gắng sức

⁵ Bao gồm cả ngủ ít và khó ngủ

⁶ Bao gồm cả rối loạn thị lực

⁷ Bao gồm cả tiêu chảy cấp

⁸ Bao gồm cả đau bụng trên, khó chịu ầm ạch và khó tiêu

⁹ Bao gồm cả hiện tượng đờ bưng mặt

¹⁰ Bao gồm cả chứng mất ngủ giữa giấc và mất ngủ đầu giấc

¹¹ Bao gồm cả tình trạng lo lắng, bồn chồn

¹² Cũng bao gồm cả mất khoái cảm tình dục

¹³ Bao gồm cả tâm trạng trầm cảm

¹⁴ Bao gồm cả thái độ bàng quang

¹⁵ Bao gồm cả ác mộng

Trong bảng 2 dưới đây là các tác dụng ngoại ý xảy ra ở < 1% số trường hợp sử dụng PRILIGY.

Bảng 2: Các tác dụng ngoại ý xảy ra ở < 1% số trường hợp sử dụng PRILIGY trong 5 nghiên cứu mù đôi, giả dược có kiểm soát với PRILIGY

Hệ cơ quan/ bộ phận
Tác dụng ngoại ý
Các rối loạn về tim mạch
Nhịp tim nhanh ¹⁶
Chậm nhịp xoang

Ngừng tim nhịp xoang
Các rối loạn ở hệ thần kinh
Giảm mức độ tỉnh táo ¹⁷
Giảm vị giác
Ngủ lịm
Choáng ngất ¹⁸
Cảm giác buồn bực, khó chịu
Rối loạn ở mắt
Giãn đồng tử (xem phần thận trọng và cảnh báo)
Đau nhức mắt
Rối loạn ở tai và thính giác
Mất thăng bằng
Rối loạn ngoài da và tổ chức dưới da
Ngứa ngáy
Toát mồ hôi
Rối loạn hệ mạch máu
Hạ huyết áp
Hạ huyết áp tâm thu
Các rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc
Suy nhược
Cảm giác bất thường
Cảm giác nóng
Cảm giác dễ bị kích thích
Cảm giác say sưa, mê mẩn
Các rối loạn ở hệ sinh sản và tuyến vú
Giảm xuất tinh
Rối loạn cơ quan sinh sản ở nam giới ¹⁹
Kích ứng bộ phận sinh dục nam
Rối loạn tâm thần
Tâm trạng phờ phơ
Tâm trạng thay đổi
Lẫn lộn
Rối loạn giấc ngủ
Nghiến răng khi ngủ
Rối loạn định hướng
Tâm trạng đề cao cảnh giác
Suy nghĩ bất thường

¹⁶ Bao gồm cả tăng nhịp tim

¹⁷ Bao gồm cả

¹⁸ Bao gồm cả cơn phé vị huyết quản gây ngất

¹⁹ Bao gồm cả hiện tượng trì hoãn xuất tinh do yếu tố tâm lý

Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở một nghiên cứu mở dài hạn cũng tương ứng với báo cáo từ những nghiên cứu mù đôi và không có tác dụng ngoại ý nào khác được báo cáo.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều

Không có báo cáo về trường hợp quá liều nào được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng.

Không có trường hợp tác dụng ngoại ý không dự tính trước nào được báo cáo trong các nghiên cứu về dược lý lâm sàng của PRILIGY với liều hàng ngày lên tới 240 mg (mỗi lần dùng 120 mg cách nhau 3 giờ). Nhìn chung, các triệu chứng quá liều đối với các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu Serotonin bao gồm các phản ứng do chất trung gian serotonin như ngủ gà, rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn, nhịp tim nhanh, rung giật, trớ ngược và chóng mặt.

Trong trường hợp dùng quá liều, nên tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ. Do lượng gắn kết với protein cao và lượng dapoxetine hydrochlorid phân bố rộng khắp cơ thể, sử dụng thuốc lợi tiểu, chạy thận nhân tạo, truyền máu và thay dịch đường như không có hiệu quả. Hiện chưa có thuốc giải độc cho PRILIGY.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuộc nhóm thuốc dùng cho niệu khoa. Mã ATC: G04BX14

Cơ chế tác dụng:

Cơ chế tác dụng của dapoxetine trong điều trị xuất tinh sớm được cho là có liên quan đến việc ức chế có chọn lọc tái hấp thu Serotonin của nơ ron thần kinh và hậu quả là ảnh hưởng đến hoạt động truyền tải nơ ron ở các thụ thể trước và sau synap.

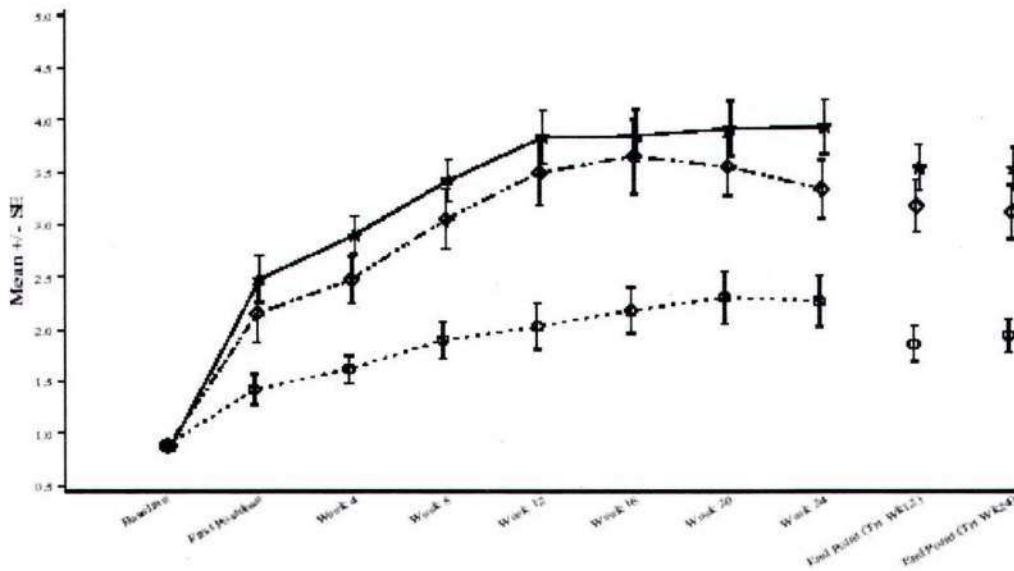
Sự xuất tinh ở nam giới chủ yếu được điều tiết bởi hệ thần kinh giao cảm. Sự xuất tinh xuất phát từ một trung tâm phân xạ ở tủy sống, do tế bào não điều tiết, khởi đầu từ một số nhân ở tế bào não (bên trong vùng dưới đồi và vùng dưới đồi). Ở chuột, dapoxetine ức chế hiện tượng xuất tinh thông qua tác động ở phía trên tủy sống với sự có mặt của nhân tế bào khổng lồ ở thùy bên, là phần não có cấu trúc cần thiết để gây nên tác dụng này. Các sợi thần kinh ở sau hạch giao cảm kích thích tinh hoàn, ống dẫn tinh, tuyến tiền liệt, cơ dương vật và cổ bàng quang gây nên hiện tượng xuất tinh. Dapoxetine điều chỉnh phân xạ xuất tinh ở chuột, làm tăng khả năng trì hoãn xuất tinh ngoài âm đạo và làm giảm khoảng thời gian xuất tinh ngoài âm đạo.

Trên lâm sàng

Tác dụng của PRILIGY trong điều trị xuất tinh sớm đã được tiến hành trên 5 nghiên cứu mù đôi, giả dược có kiểm soát trên tổng số 6081 người tình nguyện. Các trường hợp tham gia nghiên cứu là nam giới trên 18 tuổi và trong tiền sử có xuất tinh sớm trong quá trình giao hợp trong vòng 6 tháng trước khi tham gia nghiên cứu. Bốn trong số các nghiên cứu, các trường hợp tham gia nghiên cứu có thời gian xuất tinh tiềm tàng trong âm đạo ≤ 2 phút (IELT: thời gian từ lúc thâm nhập vào âm đạo cho đến thời điểm xuất tinh trong âm đạo) trong ít nhất là 75% số lần giao hợp kể cả ở thời điểm khởi đầu ranh giới. Trong nghiên cứu thứ 5, các đối tượng có cùng tiêu chuẩn lựa chọn; tuy nhiên, đã không đo được IELT. Các trường hợp có các rối loạn khác về chức năng sinh dục, bao gồm cả rối loạn cương dương hoặc dùng các thuốc khác nhau để điều trị xuất tinh sớm sẽ bị loại khỏi nghiên cứu. Bốn trong số các nghiên cứu, mục tiêu chính là xác định giá trị trung bình IELT bằng cách đo thời gian của từng giai đoạn của quá trình giao hợp.

Các nghiên cứu ngẫu nhiên đều cho các kết quả nhất quán. Trong một nghiên cứu điển hình (R096769-PRE-3001) với thời gian điều trị dài nhất (24 tuần), 1162 trường hợp được lựa chọn ngẫu nhiên, 385 trường hợp sử dụng giả dược, 388 sử dụng PRILIGY 30mg khi cần thiết và 389 trường hợp sử dụng PRILIGY 60mg khi cần. Thời gian IELT trung bình tại vạch ranh giới và trong các nghiên cứu được chỉ ra trong bảng 1. Thời gian trung bình của IELT tăng lên rõ rệt vào tuần cuối của nghiên cứu ($p < 0,001$) trong cả 2 nhóm bệnh nhân dùng Priligy và dùng giả dược. Mức độ kéo dài IELT có liên quan đến điểm ranh giới của IELT và có sự khác biệt lớn giữa các cá thể khác nhau. Các nghiên cứu trên lâm sàng về tác dụng điều trị của PRILIGY được mô tả như bảng dưới đây, phụ thuộc vào mức độ đáp ứng của bệnh nhân được báo cáo.

Hình 1: Trị giá IELT (tối thiểu) trung bình (+/- SE) trong quá trình nghiên cứu: nghiên cứu R096769-PRE-3001



	Cỡ mẫu (N) cho mỗi lần thăm khám theo bảng 1									
	Điểm ranh giới	Ngày sau liệu đầu tiên	Tuần 4	Tuần 8	Tuần 12	Tuần 16	Tuần 20	Tuần 24	Cuối kỳ tuần 12	Điểm đánh giá tuần 24
Giả dược	382	339	332	280	238	221	195	182	339	339
DPX 30 mg PRN	385	363	356	303	264	240	221	218	363	363
DPX 60 mg PRN	387	355	347	287	249	229	214	198	355	355

Treatment Group: ○ PLACEBO, ◆ DPX 30 MG PRN, ▲ DPX 60 MG PRN
 End Point (TRT WK12) = LPOCF to Week 12, End Point (TRT WK24) = LPOCF to Week 24

LPOCF: tính từ thời điểm quan sát cuối cùng (Last Post-baseline Observation Cariered Forward).

Bên cạnh việc đánh giá thời gian IELT trung bình, lợi ích của việc điều trị mang lại cho bệnh nhân trong những nghiên cứu nêu trên đưa ra một khái niệm đánh giá mức độ đáp ứng của điều trị bao gồm sự kết hợp của ít nhất tăng 2 mức độ về kiểm soát tình trạng xuất tinh cộng với việc làm giảm ít nhất một cấp độ những căng thẳng liên quan đến việc xuất tinh. Một tỷ lệ lớn hơn các trường hợp có đáp ứng ở mỗi nhóm sử dụng PRILIGY so với nhóm dùng giả dược có ý nghĩa thống kê bắt đầu ở tuần thứ 4 và tăng lên đến tuần 24 (với $p=0,003$ đối với Dapoxetine 30mg so với giả dược ở tuần thứ 16A so với các nghiên cứu khác có $p<0,001$). Cũng đã quan sát thấy sự giảm đáng kể số lượng bệnh nhân có cảm giác lo lắng và tăng đáng kể số lượng bệnh nhân có những cải thiện tích cực về mức độ thỏa mãn về tình dục. Sự cải thiện ở tuần 12 và 24 (LPOCF) đối với các đánh giá chủ yếu tiếp theo được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3: Tỷ lệ bệnh nhân có cải thiện đối với mục tiêu thứ cấp; nghiên cứu R096769–PRE-3001

Mục tiêu thứ cấp (tại LPOCF ²⁰)	Giả dược	PRILIGY 30mg %	PRILIGY 60mg %
Mức độ đáp ứng kết hợp Thay đổi ≥ 2 trong việc kiểm soát và ≤ -1 đối với sự lo lắng)	(n=346)	(n=359)	(n=353)
Tuần 12	12,1	27,3 ²⁰	34,0 ²⁰
Tuần 24	13,0	25,3 ²⁰	37,1 ²⁰
Thay đổi ≤ -1 sự lo lắng	(n=347)	(n=360)	(n=353)
Tuần 12	46,1	63,1 ²⁰	65,4 ²⁰
Tuần 24	47,8	60,0 ²⁰	68,6 ²⁰
Thay đổi ≥ 1 mức độ hài lòng	(n=347)	(n=359)	(n=353)
Tuần 12	31,7	51,3 ²⁰	56,1 ²⁰
Tuần 24	35,7	48,5 ²⁰	55,8 ²⁰

²⁰ Giá trị $p<0,001$ đối với PRILIGY so với giả dược; LPOCF: điểm quan sát cuối

Các mục tiêu thứ cấp khác được đánh giá là những cảm nhận do bệnh nhân báo cáo, trong các thử nghiệm lâm sàng, kể cả ở trong các thử nghiệm toàn cầu đánh giá mức độ thay đổi như là một phương pháp thông dụng để đánh giá tình trạng thay đổi của người bệnh. Bệnh nhân sẽ được hỏi để so sánh tình trạng xuất tinh sớm trước khi tham gia nghiên cứu với mức độ đáp ứng từ rất tốt đến rất xấu. Mục tiêu của CGIC cho thấy một sự cải thiện có ý nghĩa thống kê so sánh với nhóm dùng giả dược khi đánh giá ở mức độ trung bình 0,05. Các kết quả của CGIC theo nhóm điều trị tại thời điểm kết thúc của các nghiên cứu trên được mô tả như ở bảng 4 dưới đây:

Bảng 4: Kết quả của nghiên cứu đánh giá tình trạng thay đổi tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (LPOCF²¹); Nghiên cứu R096769–PRE-3001

Các đáp ứng trong CGIC	Giả dược n (%)	PRILIGY 30 mg n (%)	PRILIGY 60 mg n (%)
Không thay đổi hoặc xấu hơn ²²	236 (68,0%)	152 (42,3%)	97 (27,6%)

Tốt hơn 1 chút ²³	57 (16,4%)	97 (27,0%)	117 (33,2%)
Tốt hơn	41 (11,8%)	74 (20,6%)	96 (27,3%)
Tốt hơn nhiều	13 (3,7%)	36 (10,0%)	42 (11,9%)
Tổng số	347 (100%)	359 (100%)	352 (100%)

²¹ LPOCF: điểm quan sát cuối

²² Không thay đổi hoặc xấu hơn bao gồm: không thay đổi, xấu đi ít, xấu hơn nhiều và xấu hơn rất nhiều

²³ Tốt hơn 1 chút: bao gồm tốt hơn ít,

Tốt hơn và tốt hơn nhiều: Giả dược (32%), PRILIGY 30 mg (57,7%) và PRILIGY 60 mg (72,4%) với $p < 0,0001$ với PRILIGY 30 mg với giả dược và PRILIGY 60 mg với giả dược

Triệu chứng do ngưng thuốc khi điều trị dài ngày, dùng thuốc khi cần với liều 60mg PRILIGY để điều trị chứng xuất tinh sớm cũng đã được đánh giá trong các nghiên cứu giả dược có kiểm soát, nghiên cứu mù đôi, nghiên cứu song song 2 nhóm trên 1238 đối tượng được chọn ngẫu nhiên. Các trường hợp sử dụng giả dược so với nhóm dùng PRILIGY 60mg một lần mỗi ngày hoặc khi cần trong thời gian 62 ngày đã tham gia vào nghiên cứu về hậu quả do ngưng dùng trong 7 ngày sau đó đối với cả nhóm sử dụng PRILIGY 60mg và nhóm dùng giả dược. Hậu quả do ngưng thuốc sau khi dùng thuốc đột ngột được đánh giá dựa vào các triệu chứng và dấu hiệu ngưng thuốc đột ngột (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms DESS), một công cụ đánh giá trên lâm sàng thông qua các câu hỏi về dấu hiệu và triệu chứng có liên quan đến việc ngưng sử dụng các thuốc ức chế hấp thu Serotonin. Với mỗi trường hợp, hội chứng ngưng thuốc đột ngột cho thấy có sự tăng lên của chỉ số DESS trong tuần tại ít nhất là 4 thời điểm từ ngày thứ 63 đến ngày thứ 70. Trong nghiên cứu này, không thấy có hội chứng ngưng dùng thuốc rõ rệt do việc ngưng đột ngột PRILIGY. Các dữ liệu về tác dụng ngoại ý cũng cho thấy có rất ít bằng chứng về hội chứng ngưng thuốc, tương tự như hiện tượng thiếu các triệu chứng trong đánh giá DESS. Các kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu mù đôi với 24 tuần điều trị ở liều 30 mg PRILIGY và 60mg khi cần và đánh giá các dấu hiệu của hội chứng ngưng thuốc sau đó 1 tuần.

Trong 2 nghiên cứu đa liều giai đoạn 3, mặc dù có xác định tình trạng của chất chuyển hóa CYP2D6 hay không, trong tổng số 120 trường hợp thiếu chất chuyển hóa và 1598 cá thể có nhiều chất chuyển hóa được chọn vào nghiên cứu và điều trị với PRILIGY. Không có sự khác biệt về hiệu quả và độ an toàn giữa nhóm nghèo chất chuyển hóa và giàu chất chuyển hóa.

Các đặc tính dược động học

Hấp thu

Dapoxetine được hấp thu nhanh chóng với liều tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được xấp xỉ 1-2 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng hoàn toàn là 42% (khoảng từ 15-76%). Sau khi dùng một liều uống 30mg và 60mg khi đói, nồng độ đỉnh trong huyết tương của Dapoxetine đạt được tương ứng là 297mg/ml sau 1,01 giờ và 498ng/ml sau 1,27 giờ.

Khi ăn nhiều chất béo sẽ làm giảm nhẹ C_{max} (khoảng 10%) và tăng nhẹ diện tích đường cong dưới nồng độ AUC (khoảng 12%) của dapoxetine và làm chậm lại chút ít thời gian đạt tới nồng độ đỉnh của Dapoxetine; tuy nhiên, khi tiêu thụ một lượng chất béo nhiều hơn sẽ không làm ảnh hưởng đến quá trình hấp thu thuốc. Những thay đổi này không có ý nghĩa trên lâm sàng. PRILIGY có thể uống khi đói hoặc khi no.

Phân bố

Có hơn 99% dapoxetine được gắn kết với protein huyết tương của người trong các nghiên cứu *in vitro*. Chất chuyển hóa có hoạt tính là desmethyldapoxetine gắn kết tới 98.5% với protein. Dapoxetine

được phân bố nhanh chóng với thể tích hằng định trung bình là 162L. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho người, thời gian bán thải trung bình ban đầu, thời gian bán thải trung gian và thời gian bán thải cuối cùng tương ứng là 0,10 giờ, 2,19 giờ và 19,3 giờ.

Biến đổi sinh học

Các nghiên cứu *In vitro* gợi ý rằng dapoxetine được làm sạch bởi một hệ thống enzym ở gan và thận, chủ yếu là CYP2D6, CYP3A4, và flavin monooxygenase (FMO1). Sau khi uống thuốc, trong một nghiên cứu trên lâm sàng được thiết kế để tìm hiểu về sự chuyển hóa của ¹⁴C-dapoxetine, dapoxetine được chuyển hóa chủ yếu thành nhiều loại chất chuyển hóa, chủ yếu thông qua con đường biến đổi sinh học: N-oxidation, N-demethylation, naphthyl hydroxylation, glucuronidation và sulfation. Cũng có bằng chứng cho thấy đầu tiên thuốc trải qua quá trình chuyển hóa tiền hệ thống sau khi uống.

Dapoxetine không chuyển hóa và dapoxetine-N-oxide là 2 chất chủ yếu được lưu thông trong huyết tương. Các chất chuyển hóa phụ bao gồm desmethyldapoxetine, có đáp ứng tương đương với dapoxetine, và didesmethyldapoxetine, chiếm khoảng 50% hiệu lực của Dapoxetine. Cần lưu ý đến lượng Dapoxetine có hiệu lực và không gắn kết với protein huyết tương, chỉ có desmethyldapoxetine có thể góp phần tạo nên tác dụng của dapoxetine trong *in vivo* (xem phần Dược động học trên các nhóm bệnh nhân đặc biệt; suy gan và CYP2D6 Polymorphism).

Thải trừ

Các chất chuyển hóa của dapoxetine chủ yếu được thải trừ qua nước tiểu ở dạng tiếp hợp. Phần thuốc không chuyển hóa không xác định được trong nước tiểu. Dapoxetine được thải trừ nhanh chóng, dựa vào bằng chứng cho thấy nồng độ còn lại rất thấp sau 24 giờ (dưới 5% so với nồng độ đỉnh). Có một lượng nhỏ Dapoxetine được tích lũy sau khi dùng liều hàng ngày. Thời gian bán hủy cuối cùng xấp xỉ vào khoảng 19 giờ sau khi uống thuốc. Thời gian bán hủy của desmethyldapoxetine tương đương với dapoxetine.

Dược động học trên một số nhóm người bệnh đặc biệt

Chung tộc

Phân tích các nghiên cứu về dược lý lâm sàng khi dùng liều đơn 60mg Dapoxetine cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa người da trắng, da đen, người địa trung hải và châu Á. Trong một nghiên cứu so sánh về dược động học của Dapoxetine giữa người Nhật bản và người da trắng cho thấy nồng độ diện tích đường cong dưới nồng độ và nồng độ đỉnh trong huyết tương của người Nhật bản cao hơn tương ứng là 10% và 20% do cân nặng của người Nhật bản thấp hơn. Sự khác biệt nhỏ này không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Người cao tuổi (Trên 65 tuổi)

Phân tích một nghiên cứu về dược lý lâm sàng khi sử dụng một liều đơn 60mg Dapoxetine cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt về các thông số dược động học (nồng độ đỉnh trong huyết tương, diện tích đường cong dưới nồng độ và thời gian tối đa) giữa các đối tượng khỏe mạnh cao tuổi và những nam giới khỏe mạnh trẻ tuổi hơn.

Suy chức năng thận

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng sử dụng liều đơn 60mg Dapoxetine, không thấy có sự liên hệ giữa độ thanh thải creatinin và nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích đường cong dưới nồng độ của Dapoxetine ở những trường hợp suy chức năng thận ở mức độ nhẹ (độ thanh thải Creatinin từ 50-80mL/phút), vừa (độ thanh thải Creatinin từ 30 đến <50mL/phút) và nặng (độ thanh thải Creatinine <30mL/phút). Chưa đánh giá được đặc tính dược động học của Dapoxetine trên những bệnh nhân lọc máu. Các dữ liệu về Dapoxetine trên bệnh nhân phải chạy thận nhân tạo còn rất khiêm tốn (xem phần Chỉ định và cách dùng và Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Suy chức năng gan

Ở những bệnh nhân suy chức năng gan ở mức độ nhẹ, nồng độ đỉnh trong huyết tương của Dapoxetine không gắn kết với Protein tăng 28% và diện tích đường cong dưới nồng độ không thay đổi. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của dạng có hoạt tính (tổng của dapoxetine và desmethyldapoxetine không gắn

kết) giảm tương ứng là 30% và 5%. Đối với những bệnh nhân suy chức năng gan mức độ trung bình, nồng độ đỉnh trong huyết tương của Dapoxetine không gắn kết với Protein hầu như không đổi (giảm 3%) và diện tích đường cong dưới nồng độ tăng 66%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của dạng có hoạt tính tương ứng là hầu như không thay đổi và tăng gấp đôi.

Đối với bệnh nhân suy chức năng gan nặng, nồng độ đỉnh trong huyết tương của Dapoxetine không gắn kết giảm 42% nhưng diện tích đường cong dưới nồng độ tăng khoảng 223%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích đường cong dưới nồng độ của phần có hoạt tính tăng có sự thay đổi giống nhau (xem phần Liều dùng cách dùng và Chống chỉ định).

Tình trạng chuyển hóa CYP2D6

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng dùng liều đơn 60mg PRILIGY, nồng độ của Dapoxetine đối với những bệnh nhân ít chuyển hóa CYP2D6 cao hơn so với những cá thể chuyển hóa nhiều CYP2D6 (nồng độ đỉnh cao hơn 31% và diện tích đường cong dưới nồng độ cao hơn 36% với dapoxetine và nồng độ đỉnh cao hơn 98%, diện tích đường cong dưới nồng độ cao hơn 161% đối với desmethyldapoxetine). Do đó, nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa PRILIGY có thể tăng xấp xỉ 46% và diện tích đường cong dưới nồng độ tăng xấp xỉ 90%. Sự tăng lên này có thể gây hậu quả là làm tăng nguy cơ và mức độ nặng lên của các tác dụng ngoại ý phụ thuộc liều. Sự an toàn của PRILIGY đối với bệnh nhân kém chuyển hóa CYP2D6 có liên đến việc sử dụng đồng thời các loại thuốc khác có thể gây ức chế quá trình chuyển hóa dapoxetine như chất ức chế CYP3A4 vừa và mạnh (xem phần Liều dùng và cách dùng, Chống chỉ định và Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng.).

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của Dapoxetine và desmethyldapoxetine ở những bệnh nhân chuyển hóa nhiều CYP2D6 sẽ bị giảm xuống.

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong những nghiên cứu sử dụng theo đường uống, dapoxetine không gây ung thư trên động vật gặm nhấm khi dùng thuốc theo đường uống hàng ngày trong khoảng 2 năm với liều lên tới 225 mg/kg/ngày, xấp xỉ gấp đôi liều khuyến dùng tối đa trên người (Maximum Recommended Human Dose (MRHD)) 60 mg/ngày. Dapoxetine cũng không gây nên các khối u trên chuột Tg.rasH2 mice khi dùng liều tối đa có thể lên tới 100 mg/kg trong 6 tháng và 200 mg/kg trong 4 tháng. Nồng độ ổn định của Dapoxetine trên chuột sau 6 tháng dùng thuốc ở liều 100 mg/kg/ngày thấp hơn so với khi dùng liều đơn 60mg trên lâm sàng.

Khi sử dụng hàng ngày tại chỗ trong 6 tháng cho chuột có biến đổi gen Tg.AC transgenic mice ở liều 375, 750, hoặc 1500 mg/kg/ngày đã gây nên các khối u (u nhú tại chỗ dùng thuốc) ở liều 750 mg/kg/ngày hoặc cao hơn. Sự phơi nhiễm thuốc toàn thân, được xác định bằng diện tích đường cong dưới nồng độ của Dapoxetine và các chất chuyển hóa của nó trong cơ thể người cao hơn từ 1-2 lần khi dùng liều khuyến dùng tối đa cho nam giới 60mg. Các phản ứng khi dùng tại chỗ không có mối liên hệ với việc dùng thuốc theo đường uống.

Dapoxetine và các chất chuyển hóa chính trong cơ thể con người không có khả năng gây ra các biến đổi về gen trong định lượng vi khuẩn Ames trên in vitro hoặc trong nghiên cứu biến đổi gen ở tế bào lympho của chuột. Dapoxetine không gây biến đổi chromosom ở tế bào buồng trứng của chuột Hamster Trung quốc trong định lượng gen trên *in vivo*.

Dựa vào các dữ liệu về một nghiên cứu khả năng gây ung thư kéo dài trong 2 năm ở động vật gặm nhấm, 6 tháng đối với Tg.rasH2 và độc tính về gen, cho thấy dapoxetine không có nguy cơ gây ung thư.

Thuốc không có tác dụng trên khả năng sinh sản, cơ quan sinh dục và hình thái học ở chuột đực hay chuột cái và không có dấu hiệu về tác dụng có hại lên bào thai và thai nhi trên cả chuột và thỏ.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Danh mục tá dược

Lõi viên

Lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearat

Phân bao

Lactose monohydrat, hypromellose, titanium dioxide (E171), triacetin, black iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172)

Tính tương kỵ

Không.

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Các lưu ý đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30⁰C.

Bản chất và số lượng của bao bì đóng gói

Vì PVC-PE-PVDC/Nhôm. Vì thuốc được gắn vào nếp gấp của hộp thuốc.

Priligy 30 mg: Hộp chứa 1 vỉ, vỉ chứa 1 hoặc 3 viên nén bao phim.

Priligy 60 mg: Hộp chứa 1 vỉ, vỉ chứa 3 viên nén bao phim.

Thuốc bán theo đơn.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên bao bì.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Để xa tầm tay trẻ em.

Sản xuất bởi:

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Federal Republic of Germany/CHLB Đức



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng